

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

549 700

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. September 2004 (30.09.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/082817 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **B01F 3/08**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2003/002996**

(22) Internationales Anmeldedatum:  
21. März 2003 (21.03.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **IFAC GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Institut für Angewandte Colloidtechnologie, Koopmannstr. 59a, 47138 Duisburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **DAHMS, Gerd** [DE/DE]; Koopmannstr. 59a, 47138 Duisburg (DE). **HEGMANN, Helmut** [DE/DE]; Am Schürkamp 9, 46509 Xanten (DE).

(74) Anwalt: **ISENBRUCK, Günter**; Isenbruck, Bösl, Hörschler, Wichmann, Huhn, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **DEVICE AND METHOD FOR CONTINUOUSLY PRODUCING EMULSIONS OR DISPERSIONS**

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR KONTINUIERLICHEN HERSTELLUNG VON EMULSIONEN ODER DISPERSIONEN**

(57) Abstract: A device for continuously producing emulsions or dispersions while excluding air comprises a mixing vessel, which is closed on all sides and which has both supply and discharge tubes for supplying and discharging free-flowing substances or substance mixtures as well as an impeller, which permits a mixing introduction into the emulsion or dispersion without producing cavitation forces and without high-pressure homogenization.

(57) Zusammenfassung: Eine Vorrichtung zur Kontinuierlichen Herstellung von Emulsionen oder Dispersionen unter Luftabschluss, umfasst ein allseits geschlossenes Mischgefäß, das Zu- und Abführrohre zum Ein- und Austrag von fließfähigen Stoffen oder Stoffgemischen sowie ein Rührwerkzeug aufweist, das einen Rührer in die Emulsion oder Dispersion ohne Erzeugung von Kavitationskräften und ohne Hochdruckhomogenisierung erlaubt.

WO 2004/082817 A1

---

## Vorrichtung und Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von Emulsionen oder Dispersionen

---

5

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von Emulsionen oder Dispersionen, insbesondere zur Herstellung von Nanoemulsionen.

- 10 Die Herstellung von Emulsionen und Dispersionen erfolgt in der Regel diskontinuierlich in Rührreaktoren. Dabei werden die erforderlichen Mengen der Einsatzstoffe in ein Mischgefäß dosiert und unter hohem Rühreintrag emulgiert oder dispergiert. In der Regel werden dazu Hochleistungsrührer eingesetzt, die die Erzeugung von Kavitationskräften erlauben. Alternativ wird eine Hochdruckhomogenisierung durchgeführt. Eine Kontrolle
- 15 der hergestellten Emulsionen und Dispersionen und des Verfahrens erfolgt in der Regel erst am fertigen Produkt der entsprechenden Mischungscharge. Eine kontinuierliche Überprüfung des Herstellungsprozesses ist in der Regel nicht möglich.

- Darüber hinaus ist eine Variation der Produktmengen nur in sehr begrenztem Umfang
- 20 möglich, da die mögliche Ansatzgröße bei einem Chargenmischer in einem eng begrenzten Bereich liegt. Die minimale Ansatzgröße darf in der Regel die Hälfte der maximalen Ansatzgröße nicht unterschreiten.

- Auch im Hinblick auf eine sterile Verarbeitung ist ein diskontinuierliches Verfahren
- 25 problematisch. In der Regel wird in offenen Rührkesseln gearbeitet, so dass Kontaminationen von außen nicht ausgeschlossen werden können. Sofern unter Luftausschluss gearbeitet werden soll, ist ein aufwändiges Verfahren zur Evakuierung der Mischgefäße zum Arbeiten unter Vakuum notwendig.

- 30 Darüber hinaus müssen diskontinuierliche Mischungsvorrichtungen groß ausgelegt werden, um geeignete Produktmengen erzeugen zu können. Dies ist mit erheblichen Investitionskosten verbunden. Zudem führt der hohe Rühreintrag zu hohen Energiekosten. Insbesondere bei der Herstellung von Nanoemulsionen, speziell festen Lipidnanopartikeln (englisch solid lipid nano particles – SLN) fehlen bislang großtechnische
- 35 Herstellungsverfahren. Daher konnten sich SLN bislang nicht in größerem Umfang durchsetzen.

Die Herstellung von SLN-Dispersionen erfolgt üblicherweise durch Hochdruckhomogenisation. In Abhängigkeit vom eingesetzten Lipid und Tensid erhält man dabei unterschiedliche Partikelformen. Man unterscheidet die Heißhomogenisation und die Kalthomogenisation. Nach dem Schmelzen des Lipids und Lösen oder Dispergieren des Wirkstoffes wird bei der Heißhomogenisation in heißer Tensidlösung dispergiert. Sodann wird eine Hochdruckhomogenisation dieser Präemulsion durchgeführt, die sodann in eine heiße O/W-Nanoemulsion überführt wird. Nach Abkühlen und Rekristallisation werden feste Lipidnanopartikel (SLN) erhalten. Bei der Kalthomogenisation wird nach Schmelzen des Lipids und Lösen oder Dispergieren des Wirkstoffs die Arzneistoff-Lipidmischung erstarrt und sodann zu Mikropartikeln vermahlen. Anschließend werden die Partikel in kalter Tensidlösung suspendiert, und eine Hochdruckhomogenisation der Partikelsuspension wird durchgeführt. Die bei der Hochdruckhomogenisation auftretenden Kavitations- und Scherkräfte sind ausreichend groß, um die Lipidmikropartikel zu Lipidnanopartikeln zu zerbrechen. Bei der Heißhomogenisation wird die Präemulsion in der Regel in einem Kolben-Spalt-Homogenisator bei Drücken zwischen 200 bar und maximal 1500 bar im heißen Zustand homogenisiert. Hierbei entsteht eine Emulsion, deren Lipidphase beim Erkalten zu SLN rekristallisiert. Für eine Beschreibung der Verfahren kann auf R.H. Müller, G. E. Hildebrandt, Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1998, 2. Auflage, Seiten 357 bis 366 verwiesen werden.

Die SLN-Technologie dient insbesondere der Applikation von pharmazeutischen, kosmetischen und/oder lebensmitteltechnologischen Wirkstoffen in einem festen Träger. Der Wirkstoffträger kann dabei an die jeweilige Anwendung angepasst werden und erlaubt eine geeignete Dosierung und Freisetzung des Wirkstoffs. Die SLN stellen ein alternatives Carriersystem zu Emulsionen und Liposomen dar. Die Nanopartikel können hydrophile oder hydrophobe pharmazeutische Wirkstoffe enthalten und können oral oder parenteral verabreicht werden. Als Matrixmaterial wird dabei im Gegensatz zu den bekannten Emulsionen ein festes Lipid eingesetzt. Zur Gewährleistung einer hohen Bioakzeptanz und guter In-Vivo-Abbaubarkeit werden überwiegend physiologisch verträgliche Lipide oder Lipide aus physiologischen Komponenten wie Glyceride aus körpereigenen Fettsäuren verwendet. Bei der Herstellung werden wie bei der Herstellung von Emulsionen und Dispersionen üblicherweise Emulgatoren oder Tenside mit verwendet.

Ein Verfahren zur Herstellung von SLN-Dispersionen ist beispielsweise in der EP-B-0 167 825 beschrieben. Die Herstellung der Lipid Nano Pellets erfolgt durch Dispergieren des geschmolzenen Lipids mit Wasser mit einem hochtourigen Rührer. Anschließend wird durch eine Ultraschallbehandlung die gewünschte Teilchengrößenverteilung eingestellt.

5 Das Rühren erfolgt in der Regel mit Drehzahlen im Bereich von  $20\,000\text{ min}^{-1}$ .

Die Herstellung von festen Lipid-Nanoteilchen mit geringem mittleren Teilchendurchmesser gemäß dem Stand der Technik ist aufwendig, da in der Regel Hochdruckhomogenisatoren eingesetzt werden müssen. Durch bloßes Rühren bei hoher  
10 Umdrehungszahl werden nur relativ große mittlere Teilchendurchmesser von etwa  $3\text{ }\mu\text{m}$  erreicht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines kontinuierlichen, unaufwendigen Verfahrens zur Herstellung von Emulsionen und Dispersionen, das  
15 insbesondere die Herstellung von Nanoemulsionen mit kontrollierter Partikelgröße erlaubt. Die Vorrichtung und das Verfahren sollen eine In-Process/Online-Qualitätskontrolle erlauben. Zudem soll die Herstellung gegenüber üblichen Batch-Verfahren vereinfacht und beschleunigt werden. Auch die Herstellung variabler Mengen an Emulsionen oder Dispersionen soll möglich sein. Zudem soll unaufwendig luftfrei gearbeitet werden  
20 können.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch eine Vorrichtung zur kontinuierlichen Herstellung von Emulsionen oder Dispersionen unter Luftausschluss, umfassend ein allseits geschlossenes Mischgefäß, das Zu- und Abführrohre zum Ein- und Austrag von  
25 fließfähigen Stoffen oder Stoffgemischen sowie ein Rührwerkzeug aufweist, das einen Röhreintrag in die Emulsion oder Dispersion ohne Erzeugung von Kavitationskräften und ohne Hochdruckhomogenisierung erlaubt.

Zudem wird die Aufgabe erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren zur kontinuierlichen  
30 Herstellung von Emulsionen und Dispersionen unter Luftausschluss, bei dem mindestens zwei fließfähige Ströme mindestens zweier Phasen der Emulsionen oder Dispersionen getrennt kontinuierlich in ein allseitig geschlossenes Mischgefäß dosiert werden, in dem sie unter Röhreintrag in eine Emulsion oder Dispersion überführt werden, und die Emulsion/Dispersion kontinuierlich aus dem Mischgefäß ausgetragen wird, wobei der  
35 Röhreintrag ohne Erzeugung von Kavitationskräften und ohne Hochdruckhomogenisierung erfolgt.

In der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist das Mischgefäß allseitig geschlossen. Dies bedeutet, dass abgesehen von Zu- und Abführungen sowie Rührerdurchführungen oder Durchführungen für Analytiksensoren das Mischgefäß geschlossen ist. Sofern sowohl die Zu- als auch Abführrohre mit fließfähigen Stoffen gefüllt sind und Rührwerkzeug sowie  
5 gegebenenfalls Analytiksensoren vorliegen, ist das Mischgefäß gegenüber dem Zutritt von Luft bzw. Sauerstoff abgeschlossen. Diese Auslegung des Mischgefäßes wird unter dem Ausdruck "allseitig geschlossen" erfasst.

Das Rührwerkzeug erlaubt einen mechanischen Rühreintrag in die Emulsion oder  
10 Dispersion ohne Erzeugung von Kavitationkräften und ohne Hochdruckhomogenisierung. In bevorzugten Rührwerkzeugen werden auf einer Rührerachse, die gedreht wird, geeignete Rührelemente angeordnet. Beim Rührwerkzeug kann es sich um so genannte Rotor/Stator-Systeme handeln, in denen motorbetrieben ein Rotor bewegt wird. Als Stator dient in der Regel das Gehäuse, das mit Einbauten wie Brechern versehen sein kann. Als  
15 Rührer kommen beispielsweise Flügelrührer in Betracht, die gegebenenfalls mit Abstreifern versehen sein können. Darüber hinaus können Knet- und andere geeignete Rührer wie Planetenrührer, Ankerrührer, Balkenrührer, Propeller, Blattrührer, Dissolver-scheiben oder Intermig eingesetzt werden. Weitere geeignete Rührerkonfigurationen sind dem Fachmann bekannt.

20 Das Rührwerkzeug wird so betrieben, dass der Rühreintrag in die Emulsion oder Dispersion ohne Erzeugung von Kavitationskräften und ohne Hochdruckhomogenisierung erfolgt.

25 Im Mischgefäß können zudem gegebenenfalls Mahlwerkzeuge wie Mahlperlen oder -kugeln vorliegen. Geeignete Mahlwerkzeuge sind dem Fachmann bekannt.

Das Mischgefäß kann jede geeignete Geometrie aufweisen, solange es eine geeignete Durchmischung der fließfähigen Stoffe oder Stoffgemische bzw. der Phasen der  
30 herzustellenden Emulsionen und Dispersionen erlaubt. Geeignete Geometrien sind dem Fachmann bekannt. Vorzugsweise weist das Mischgefäß eine im Wesentlichen zylindrische Form auf, wobei die Achse des Rührwerkzeugs in der Zylinderachse liegt und die Zu- und Abführrohre im Wesentlichen senkrecht zur Zylinderachse im oberen und unteren Umfangsbereich des Zylinders voneinander beabstandet angeordnet sind. Die Zu-  
35 und Abführrohre sind damit, entlang der Zylinderachse betrachtet, möglichst weit voneinander entfernt in Positionen entlang des Zylinderumfangs angeordnet. Sie sind im Wesentlichen senkrecht zur Zylinderachse angeordnet. Abweichungen von  $\pm 10^\circ$ ,

vorzugsweise  $\pm 5^\circ$  hierzu sind möglich. Die Anordnung kann den praktischen Erfordernissen angepasst werden. Vorzugsweise werden die fließfähigen Stoffe oder Stoffgemische in das erste Mischgefäß getrennt eingetragen bzw. zugeführt. Die entsprechenden Zuführrohre ragen vorzugsweise etwas in das Mischgefäß hinein. Es ist  
5 auch möglich, eine Vormischstufe für die fließfähigen Stoffe oder Stoffgemische vorzusehen. Beim Herstellen einer Öl/Wasser-Emulsion oder Wasser/Öl-Emulsion können beispielsweise die einzelnen Komponenten der Ölphase und die einzelnen Komponenten der Wasserphase getrennt vorgemischt werden. Es ist auch möglich, dass die Ölphase und die Wasserphase in einer Vormischstufe zusammengeführt und gemeinsam in das  
10 Mischgefäß eingetragen werden. Üblicherweise werden die Ölphase und die Wasserphase oder entsprechende andere Phasen voneinander getrennt in das Mischgefäß geführt. Es können ein oder mehrere Zu- und Abführrohre vorgesehen werden. Üblicherweise werden zwei oder mehr, insbesondere zwei oder drei Zuführrohre und ein Abführrohr vorgesehen. Die Größe des Mischgefäßes kann nach den jeweiligen praktischen Erfordernissen gewählt  
15 werden. Im Labormaßstab beträgt das Innenvolumen (freie Volumen) des Mischgefäßes vorzugsweise 2 bis 70 ml, besonders bevorzugt 3 bis 50 ml, insbesondere 5 bis 15 ml. Im Technikumsmaßstab beträgt das Innenvolumen vorzugsweise 70 bis 500 ml, besonders bevorzugt 100 bis 400 ml. Im großtechnischen Maßstab beträgt das Volumen vorzugsweise mehr als 500 ml, beispielsweise 500 bis 50 000 ml.

20 Im Labormaßstab können beispielsweise Mischgefäße mit etwa 7 ml Volumen eingesetzt werden, die eine zylindrische Form aufweisen und einen Innendurchmesser von 20 mm und eine Innenhöhe von 25 mm aufweisen. Das Innenvolumen kann dabei auch durch die Dicke bzw. den Durchmesser der Rotorachse gesteuert werden. So ist es auch möglich,  
25 dass Konfigurationen entsprechend einem Ringkammerreaktor erhalten werden. Die Verweilzeiten im ersten Mischgefäß betragen vorzugsweise 2 bis 600 Sekunden, besonders bevorzugt 4 bis 100 Sekunden, insbesondere 8 bis 40 Sekunden.

Es ist erfindungsgemäß möglich, bereits mit einem Mischgefäß die gewünschten  
30 Emulsionen und Dispersionen kontinuierlich herzustellen. Vorzugsweise werden jedoch mindestens zwei Mischgefäße in Reihe hintereinander geschaltet, wobei der Austrag aus dem ersten Mischgefäß ins zweite Mischgefäß eingetragen wird und ein weiteres Zuführrohr in das zweite Mischgefäß vorgesehen ist. Auch das zweite (und folgende) Mischgefäß weist ein Rührwerk auf, wie beschrieben. Es ist entsprechend auch möglich,  
35 längere Kaskaden von Mischgefäßen vorzusehen, wobei der Austrag eines Mischgefäßes dem nächsten Mischgefäß zugeführt wird und gegebenenfalls jeweils weitere Einträge in

das weitere Mischgefäß eingetragen werden können. Vorzugsweise wird mit zwei oder drei, insbesondere mit zwei hintereinander geschalteten Mischgefäßen gearbeitet.

Es ist erfindungsgemäß möglich, ein oder mehrere der Mischgefäße unabhängig voneinander zu temperieren. Eine Temperierung kann durch Kühl- oder Heiz-Mäntel oder durch Integrieren des Mischgefäßes in einen Ofen oder einen Kryostaten erreicht werden. Geeignete Vorrichtungen zum Heizen/Kühlen bzw. Temperieren der Mischgefäße sind dem Fachmann bekannt.

- 10 Sofern zwei hintereinander geschaltete Mischgefäße eingesetzt werden, wird im ersten Mischgefäß das Verhältnis der Zuströme so eingestellt, dass beim Mischen im ersten Mischgefäß im viskoelastischen bzw. hochviskoelastischen Bereich gearbeitet wird. Der viskoelastische Bereich bezeichnet den Bereich, in dem die viskoelastischen Flüssigkeiten nicht-newton'sches Flüssigkeitsverhalten zeigen. Für eine Beschreibung der
- 15 Viskoelastizität kann auf Römpp, Chemielexikon, 9. Auflage, Stichwort "Viskoelastizität" verwiesen werden.

- Üblicherweise entspricht die Abhängigkeit der Viskosität einer Emulsion bzw. Dispersion vom Volumenanteil der dispersen Phase einer Exponentialfunktion. Der wichtige viskoelastische Bereich, in dem erfindungsgemäß vorzugsweise gearbeitet wird, ist der Bereich, in dem sich die Viskosität mit zunehmendem Volumenanteil der dispersen Phase sehr stark erhöht. Bei einer zweiphasigen Emulsion wird das Gewichtsverhältnis der Phasen vorzugsweise in einem Bereich von 1:15 bis 15:1, bevorzugt 1:5 bis 5:1, vorzugsweise 1:2 bis 2:1, insbesondere 1:1,5 bis 1,5:1 gewählt. Insbesondere bei
- 25 Öl/Wasser-Emulsionen (O/W), Wasser/Öl-Emulsionen (W/O) und Polyol/Öl-Emulsionen (P/O) liegen die Gewichtsanteile der entsprechenden Phasen vorzugsweise in diesem Bereich.

- Bei einer Abfolge von zwei Mischgefäßen wird damit in der ersten Stufe hochviskos und in der nachfolgenden zweiten Stufe niederviskos gearbeitet. Die Einstellung einer feinteiligen Emulsion bzw. Dispersion wird dabei im ersten Reaktor erreicht, während die Verdünnung auf die endgültige Konzentration des Produktes im zweiten Mischgefäß erfolgt. Da in diesem Fall ins zweite Mischgefäß eine ergänzende Menge mindestens einer der Phasen oder eine weitere Phase eingetragen wird, ist die Verweilzeit im zweiten
- 35 Mischgefäß entsprechend kürzer, sofern beide Mischgefäße das gleiche Innenvolumen aufweisen.

Durch Einhalten des Mengenverhältnisses der beiden Phasen im ersten Mischgefäß kann selbst mit dem Eintrag geringer Scherenergien eine sehr starke Mischwirkung erreicht werden. Ohne an eine Theorie gebunden zu sein, kann die beim Vermischen der Phasen erhaltene Mikroemulsion als ein System zweier interpenetrierender Netzwerke verstanden werden, so dass die Mikroemulsion einphasiges Verhalten zeigt.

Erfindungsgemäß ist in den Abführrohren der Mischgefäße bzw. mindestens einem Abführrohr eines Mischgefäßes mindestens ein Sensor zur kontinuierlichen Messung der Temperatur, Leitfähigkeit und/oder optischen Eigenschaften der Emulsion oder Dispersion angeordnet. Ein entsprechender Sensor ist dabei in der Regel in der Nähe des Mischgefäßes im Abführrohr vorgesehen. Geeignete Sensoren zur Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit, der Temperatur oder optischer Eigenschaften wie Trübungen sind dem Fachmann bekannt. Bei der Beurteilung der optischen Eigenschaften kann auch ein Schauglas vorgesehen sein, durch das eine optische bzw. visuelle Kontrolle der Klarheit oder Trübung der Emulsion/Dispersion möglich ist. Maschinengestützte optische Verfahren schließen die Laserlichtstreuung und Extinktionsmessungen ein.

Optische Verfahren zur Bestimmung der Teilchengröße in den Emulsionen oder Dispersionen können ebenfalls zur Prozesskontrolle eingesetzt werden. Weiterhin ist es möglich, Viskositätsmessungen, beispielsweise nach Brookfield, zum Beispiel in line durchzuführen. Die visuelle/optische Kontrolle kann durch geeignetes und geschultes Personal vorgenommen werden. Ferner ist es möglich, die eingetragene Energiemenge durch den Rührer zu bestimmen. Auch hier kann bei Abweichungen der eingetragenen Energie schnell reagiert werden, da dies auf eine geänderte Zusammensetzung der Emulsion/Dispersion hindeuten kann. Insgesamt erlaubt die kontinuierliche Bestimmung eines oder mehrerer der genannten Parameter eine kontinuierliche Prozesskontrolle und eine kontinuierliche Kontrolle der Zusammensetzung der Emulsion bzw. Dispersion. Die Qualitätssicherung bei der Herstellung wird damit erheblich verbessert bzw. vereinfacht. Dies ist insbesondere bei pharmazeutischen Produkten von hoher Wichtigkeit.

Über die Leitfähigkeit sind Aussagen über das Phasenvolumenverhältnis möglich. Durch Messung der Leitfähigkeit lassen sich deshalb Veränderungen in der Emulsionszusammensetzung bzw. in den Phasenvolumina leicht bestimmen. Die Prozesskontrolle wird vorzugsweise online durchgeführt, d. h. kontinuierlich während des Herstellungsverfahrens. Dies erlaubt es, auf Abweichungen der Zusammensetzungen der Emulsionen oder Dispersionen sofort zu reagieren. Ändern sich beispielsweise die Volumenströme der eingesetzten Phasen, so wird im Mischgefäß ein anderes



Phasenvolumenverhältnis erhalten, was zu einer veränderten Leitfähigkeit führt. Durch die Bestimmung der Leitfähigkeit kann beispielsweise auch die Einstellung der Volumenströme wiederum gesteuert werden, um konstante Volumenströme sicher zu stellen.

5

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung sind die Zufuhr der fließfähigen Stoffe und der Röhreintrag und gegebenenfalls die Temperierung der Mischgefäße rechnergesteuert. Über einen zentralen Rechner (Computer) können damit alle Prozessparameter gesteuert und kontrolliert werden. Die von den Sensoren gelieferten Messwerte können ebenfalls

10

dem Rechner zugeführt und rechnergestützt ausgewertet werden.

Die Dosierung der unterschiedlichen fließfähigen Stoffe erfolgt beispielsweise durch geeignete Pumpen. Derartige Pumpen sind dem Fachmann bekannt. Sie sind vorzugsweise unabhängig vom Gegendruck und können in feiner Abstufung angesteuert werden.

15

Beispiele geeigneter Pumpen sind Zahnradpumpen, Peristaltik/Schlauchpumpen und andere geeignete Pumpen. Die Kombination dieser Pumpen mit den erfindungsgemäß eingesetzten Mischgefäßen erlaubt das blasen- und luftfreie Herstellen von Emulsionen. Im gesamten Weg der fließfähigen Stoffe ist der Zutritt von Luft erschwert bzw. unmöglich gemacht, da alle Verfahrensschritte in einem geschlossenen System durchgeführt werden.

20

Dies ist ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens, wobei auf aufwendige Verfahrensschritte wie ein Evakuieren der Emulsionen verzichtet werden kann.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann bei Niederdruck, insbesondere bei einem Druck im Bereich von 1 bis 10 bar, besonders bevorzugt 1 bis 1,5 bar betrieben werden. Das

25

Verfahren wird entsprechend bei einem Druck in diesem Bereich durchgeführt.

Die Mischgefäße und Leitungen können aus beliebigen geeigneten Materialien aufgebaut sein. Beispiele geeigneter inerter Materialien sind Kunststoffe, Stähle wie V2A- oder V4A-Stahl oder Kupfer. Geeignete Materialien oder Werkstoffe sind dem Fachmann bekannt.

30

Es ist erfindungsgemäß möglich, die Vorrichtung in modularer Bauweise auszuführen. Dies bedeutet, dass mehrere Mischgefäße in einfacher Weise hintereinander oder auch parallel geschaltet werden können. Die Vorrichtung kann nach einem Baukastenprinzip aus Einzelkomponenten aufgebaut sein. Diese Einzelkomponenten können beispielsweise

35

Pumpen, Mischgefäße, Sensorelemente, Rührmotoren, Temperiereinheiten und Verbindungselemente sein. Sämtliche Pumpen und Rührmotoren können dabei über einen zentralen Rechner angesteuert werden.

Die Auswahl der Rührer, der Größe der Mischgefäße und der Eintragsströme erfolgt nach den praktischen Erfordernissen und ist durch einfache Vorversuche zu ermitteln. Insbesondere bei der zweistufigen Vorgehensweise kann in der ersten Stufe hochviskos  
5 und in der zweiten Stufe niederviskos gearbeitet werden, wodurch eine Vielzahl unterschiedlicher Emulsionen oder Dispersionen in einfacher Weise zugänglich wird.

Um im ersten Mischgefäß im viskoelastischen, vorzugsweise hochviskoelastischen Bereich arbeiten zu können, können den einzelnen Phasen oder fließfähigen Stoffen oder  
10 Stoffgemischen gegebenenfalls Verdicker zugesetzt werden. Hierdurch ist es in einfacher Weise möglich, in einen geeigneten Viskositätsbereich zu gelangen, der die Herstellung feinteiliger Emulsionen und Dispersionen unter geringem Rühreintrag erlaubt.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen kontinuierlichen gegenüber diskontinuierlichen  
15 Verfahren sind vielfältig: Die Herstellung der Emulsionen oder Dispersionen wird wesentlich beschleunigt. Beispielweise dauert die Herstellung von 1 Liter einer Emulsion im kontinuierlichen Batch-Verfahren mit Heizen, Abkühlen und Homogenisieren mindestens etwa 1,5 Stunden. Hierbei sind noch keine Aussagen über die Qualität der Emulsionen oder Dispersionen möglich. Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt eine  
20 entsprechende Herstellung in maximal etwa 15 Minuten, wobei die Emulsionen oder Dispersionen im Verfahren analysiert und kontrolliert werden können (In-Process-Produktkontrolle). Eine Variation der Produktmengen ist in einfacher Weise über die Länge der Produktionsdauer möglich. Damit sind sehr unterschiedliche Ansatzgrößen in einfacher Weise realisierbar. Durch Veränderung der Zuführströme in die Mischgefäße ist  
25 eine Variation der Zusammensetzung der Emulsionen oder Dispersionen in einfacher Weise möglich.

Da in geschlossenen Rohrleitungssystemen und geschlossenen Mischgefäßen gearbeitet wird, ist eine sterile Verarbeitung möglich. Kontaminationen von außen werden  
30 ausgeschlossen. Die Auslegung der Vorrichtung bzw. Anlage kann kleiner und leichter als bei einer Chargenanlage sein, so dass erhebliche Einsparungen an Investitionskosten möglich sind. Auf den Einsatz von Kühlmitteln kann in der Regel verzichtet werden, da zum Beispiel die Temperatur über die in das zweite Mischgefäß eingebrachte Phase gesteuert werden kann. Auch der Raumbedarf ist wesentlich geringer. Durch die  
35 kontinuierliche Verfahrensweise sind auch Energieeinsparungen möglich, wie sie vorstehend bereits beschrieben sind. Durch die Genauigkeit der verfügbaren Dosierpumpen sind sehr hohe Genauigkeiten bei der Zusammensetzung der Emulsionen oder

Dispersionen möglich. Übliche Dosierpumpen erlauben Genauigkeiten im Bereich von  $\pm 0,5\%$  bis zu  $\pm 0,15\%$ .

Die Herstellung von Nanoemulsionen mit Teilchen- oder Tröpfchengrößen im Bereich von  
5 15 bis 300 nm, maximal 1000 nm ist in einfacher Weise möglich.

Im Vergleich zu bekannten Verfahren ist die Herstellung wesentlich feinteiligerer Emulsionen mit wesentlich geringerem Aufwand möglich.

10 Gegenüber der diskontinuierlichen chargenweisen Herstellung kann die eingesetzte Emulgatormenge deutlich vermindert werden. Häufig kann mit weniger als der Hälfte der üblichen Emulgatormenge gearbeitet werden.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann durch Auswahl geeigneter Rührwerkzeuge an  
15 eine Vielzahl von Anwendungen in unaufwendiger Weise angepasst werden.

Eine Reinigung der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist aufgrund der geringen Größe in einfacher und schneller Weise möglich. Bei einem Wechsel der herzustellenden Emulsionen oder Dispersionen kann auch auf eine Reinigung verzichtet werden. In diesem  
20 Fall werden die eingesetzten Stoffe oder Ströme gemäß der neuen Produktzusammensetzung variiert, und die erste Austragmenge aus den Mischgefäßen wird verworfen. Die Veränderung der Emulsion bis zum Erhalt der konstanten gewünschten Produktzusammensetzung kann wiederum über die Online-Prozeßkontrolle verfolgt werden.

25 Die erfindungsgemäße Vorrichtung und das erfindungsgemäße Verfahren sind auf eine Vielzahl von Emulsionen oder Dispersionen anwendbar. Insbesondere werden erfindungsgemäß Emulsionen oder multiple Emulsionen hergestellt. Beispiele sind OW-Emulsionen, WO-Emulsionen, PO-Emulsionen, multiple Emulsionen, LC-Gele, Liposome  
30 oder Perlglanzkonzentrate. Da luftfrei gearbeitet wird, können oxidationsempfindliche Wirkstoffe in vorteilhafter Weise in die Emulsionen eingebracht werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt die Herstellung hochviskoser Systeme wie Gele. Liposome können ebenfalls bei Niederdruck hergestellt werden. So ist die Herstellung von  
35 Emulsionen, Salben, Gelen für alle üblichen pharmazeutischen, kosmetischen, lebensmitteltechnologischen oder waschmitteltechnologischen Bereiche möglich. Auch andere Anwendungsgebiete sind erfindungsgemäß zugänglich.

Nanoemulsionen weisen Emulsionströpfchen mit einem mittleren Durchmesser im Bereich von 5 bis 1000 nm, vorzugsweise 15 bis 300 nm, auf. Bei der Herstellung von zweiphasigen Emulsionen wird in der Regel im ersten Gemisch unter hochviskosen Bedingungen eine feinteilige Primäremulsion hergestellt, die im zweiten Mischgefäß mit einer der beiden Phasen auf die gewünschte Endkonzentration verdünnt wird. Beispielsweise kann eine OW-Emulsion im ersten Mischgefäß mit hohen Ölteilen hergestellt werden, wobei die so erhaltene Primäremulsion im zweiten Mischgefäß unter Wasserzusatz auf die gewünschte Endkonzentration verdünnt wird. Bei dieser Vorgehensweise wird in der zweiten Mischvorrichtung mit dem Hauptteil der externen Phase verdünnt. Bei der Herstellung multipler Emulsionen ist es beispielsweise möglich, in dem ersten Mischgefäß eine PO-Emulsion herzustellen, die im zweiten Mischgefäß zusammen mit Wasser in eine POW-Emulsion überführt wird. Es können jeweils systemangepasste Drehzahlen und Rührwerkzeuge verwendet werden.

Zur Herstellung einer wässrigen Wirkstoffträger-Nanodispersion, die mindestens einen pharmazeutischen, kosmetischen und/oder lebensmitteltechnologischen Wirkstoff enthält, können zunächst der Wirkstoff und der Wirkstoffträger auf Lipidbasis und mindestens ein Emulgator, der Lamellarstrukturen ausbildet, bei einer Temperatur oberhalb des Schmelz- oder Erweichungspunktes des Wirkstoffträgers vermischt werden. Hierbei wird eine Phase B ausgebildet. Sodann kann diese Phase B mit einer wässrigen Phase A bei einer Temperatur oberhalb des Schmelz- oder Erweichungspunktes des Wirkstoffträgers vermischt werden. Diese Mischung wird beispielsweise im ersten Mischgefäß durchgeführt. Sodann kann die Mischphase mit einer wässrigen Phase auf die gewünschte Endkonzentration verdünnt werden. Diese Verdünnung kann im zweiten Mischgefäß durchgeführt werden.

Als Wirkstoffträgerteilchen werden Teilchen auf Lipidbasis eingesetzt. Hierzu gehören Lipide und lipidähnliche Strukturen. Beispiele geeigneter Lipide sind die Mono-, Di- und Triglyceride der gesättigten geradkettigen Fettsäuren mit 12 bis 30 Kohlenstoffatomen, wie Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Arachinsäure, Behensäure, Lignocerinsäure, Cerotinsäure, Melesinsäure, sowie deren Ester mit anderen mehrwertigen Alkoholen wie Ethylenglykol, Propylenglykol, Mannit, Sorbit, gesättigten Fettalkoholen mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen wie Laurylalkohol, Myrestylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Arachidylalkohol, Behenylalkohol, gesättigten Wachsalkoholen mit 24 bis 30 Kohlenstoffatomen wie Lignocerylalkohol, Cerylalkohol, Cerotylalkohol, Myrizylalkohol. Bevorzugt sind Mono-, Di-, Triglyceride, Fettalkohole, deren Ester oder

Ether, Wachse, Lipidpeptide oder Mischungen davon. Insbesondere werden synthetische Mono-, Di- und Triglyceride als Einzelsubstanzen oder in Form einer Mischung, zum Beispiel in Form eines Hartfettes, eingesetzt. Glycerintrifettsäureester sind beispielsweise Glycerintrilaurat, Glycerintrimyristat, Glycerinpalmitat, Glycerintristearat oder  
5 Glycerintribehenat. Geeignete Wachse sind beispielsweise Cetylpalmitat und Cera alba (gebleichtes Wachs, DAB 9). Als Lipide können auch Polysaccharide mit oder in Einzelfällen oder Polyalkylacrylate, Polyalkylcyanoacrylate, Polyalkylvinylpyrrolidone, Acrylpolymer, Polymilchsäuren oder Polylactide eingesetzt werden.

10 Die Menge der Wirkstoffträgerteilchen, bezogen auf die gesamte wässrige Wirkstoffträger-Dispersion, beträgt vorzugsweise 0,1 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 10 Gew.-%. Zusätzlich zu den Lipiden können Dispersionsstabilisatoren eingesetzt werden. Sie können beispielsweise in Mengen von 0,01 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,05  
15 bis 5 Gew.-% eingesetzt werden. Beispiele geeigneter Substanzen sind Tenside, insbesondere ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, Blockpolymere und Blockcopolymere (wie zum Beispiel Poloxamere und Poloxamine), Polyglycerinether und -ester, Lecithine verschiedenen Ursprungs (zum Beispiel Ei- oder Sojalecithin), chemisch modifizierte Lecithine (zum Beispiel hydriertes Lecithin) als auch Phospholipide und Sphingolipide, Mischungen von Lecithinen mit Phospholipiden, Sterine (zum Beispiel Cholesterin und  
20 Cholesterinderivate sowie Stigmasterin), Ester und Ether von Zuckern oder Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (zum Beispiel Saccharosemonostearat), sterisch stabilisierende Substanzen wie Poloxamere und Poloxamine (Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere), ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, ethoxylierte Mono- und Diglyceride, ethoxylierte Lipide und Lipoide, ethoxylierte Fettalkohole oder  
25 Fettsäuren und Ladungsstabilisatoren bzw. Ladungsträger wie zum Beispiel Dicetylphosphat, Phosphatidylglycerin sowie gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Natriumglykolcholat, Natriumtaurocholat oder deren Mischungen, Aminosäuren oder Peptisatoren wie Natriumcitrat (siehe J. S. Lucks, B. W. Müller, R. H. Müller, Int. J. Pharmaceutics 63, Seiten 183 bis 189 (1990)), viskositätserhöhende Stoffe  
30 wie Celluloseether und -ester (zum Beispiel Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose), Polyvinylderivate wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Alginate, Polyacrylate (zum Beispiel Carbopol), Xanthane und Pektine.

35 Als wässrige Phase A können Wasser, wässrige Lösungen oder Mischungen von Wasser mit wassermischbaren Flüssigkeiten wie Glycerin oder Polyethylenglycol eingesetzt werden. Weitere zusätzliche Komponenten für die wässrige Phase sind beispielsweise

Mannose, Glucose, Fructose, Xylose, Trehalose, Mannit, Sorbit, Xylit oder andere Polyole wie Polyethylenglykol sowie Elektrolyte wie Natriumchlorid. Diese zusätzlichen Komponenten können in einer Menge von 0,5 bis 60, zum Beispiel 1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die wässrige Phase A, eingesetzt werden.

5

Falls gewünscht, können ferner viskositätserhöhende Stoffe oder Ladungsträger eingesetzt werden, wie Sie in EP-B-0 605 497 beschrieben sind.

10

Als Emulgatoren, die Lamellarstrukturen ausbilden, können natürliche oder synthetische Produkte eingesetzt werden. Auch der Einsatz von Tensidgemischen ist möglich. Beispiele geeigneter Emulgatoren sind die physiologischen Gallensalze wie Natriumcholat, Natriumdehydrocholat, Natriumdeoxycholat, Natriumglykocholat, Natriumtaurocholat. Tierische und pflanzliche Phospholipide wie Lecithine mit ihren hydrierten Formen sowie Polypeptide wie Gelatine mit ihren modifizierten Formen können ebenso verwendet

15

Als synthetische grenzflächenaktive Substanzen eignen sich die Salze der Sulfobernsteinsäureester, Polyoxyethylensäurebetanester, Säurebetanester und Sorbitanether, Polyoxyethylenfettalkoholether, Polyoxyethylenstearinsäureester sowie

20

entsprechende Mischungskondensate von Polyoxyethylen-Methpolyoxypropylenethern, ethoxylierte gesättigte Glyceride, partielle Fettsäure-Glyceride und Polyglycide. Beispiele geeigneter Tenside sind Biobase® EP und Ceralution® H.

25

Beispiele geeigneter Emulgatoren sind ferner Glycerinester, Polyglycerinester, Sorbitanester, Sorbitolester, Fettalkohole, Propylenglykolester, Alkylglucositester, Zuckerester, Lecithin, Silikoncopolymere, Wollwachs und deren Mischungen oder Derivate. Glycerinester, Polyglycerinester, Alkoxylate und Fettalkohole sowie Isoalkohole können sich beispielsweise ableiten von Rizinusfettsäure, 12-Hydroxystearinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Stearinsäure, Myristinsäure,

30

Laurinsäure und Caprinsäure. Neben den genannten Estern können auch Succinate, Amide oder Ethanolamide der Fettsäuren vorliegen. Als Fettsäurealkoxylate kommen insbesondere die Ethoxylate, Propoxylate oder gemischten Ethoxylate/Propoxylate in Betracht.

35

Auch zur Herstellung der erfindungsgemäßen kosmetischen Emulsionen werden in der Regel Emulgatoren verwendet. Beispiele geeigneter Emulgatoren sind Glycerinester, Polyglycerinester, Sorbitanester, Sorbitolester, Fettalkohole, Propylenglykolester,

Alkylglucosidester, Zuckerester, Lecithin, Silikoncopolymere, Wollwachs und ihre Mischungen und Derivate. Glycerinester, Polyglycerinester, Alkoxylate und Fettalkohole sowie Isoalkohole können sich beispielsweise ableiten von Rhizinusfettsäure, 12-Hydroxystearinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Stearinsäure, Myrestinsäure, Maurinsäure und Caprinsäure. Neben den genannten Estern können auch Succinate, Amide oder Ethanolamide der Fettsäuren vorliegen. Als Fettsäurealkoxylate kommen insbesondere die Ethoxylate, Propoxylate oder gemischten Ethoxylate/Propoxylate in Betracht. Ferner können Emulgatoren eingesetzt werden, die Lamellarstrukturen ausbilden. Beispiele derartiger Emulgatoren sind die physiologischen Gallensalze wie Natriumcheolat, Natriumdehydrocheolat, Natriumdeoxycheolat, Natriumglycocheolat, Natriumtaurocheolat. Tierische und pflanzliche Phospholipide wie Lecithine mit ihren hydrierten Formen sowie Polypeptide wie Gelatine mit ihren modifizierten Formen können ebenso verwendet werden.

Als synthetische grenzflächenaktive Substanzen eignen sich die Salze der Sulfobernsteinsäureester, Polyoxiethylensäurebethanester, Säurebethanester und Sorbitanether, Polyoxiethylenfettalkoholether, Polyoxiethylenstearinsäureester sowie entsprechende Mischungskondensate von Polyoxiethylen-methpolyoxipropylenethern, ethoxylierte gesättigte Glyceride, partielle Fettsäure-Glyceride und Polyglycide. Beispiele geeigneter Tenside sind Biobase<sup>®</sup> EP und Ceralution<sup>®</sup> H.

Lipide und Emulgatoren werden vorzugsweise in einem Gewichtsverhältnis von 50: 1 bis 2: 1, vorzugsweise 15:1 bis 30:1 eingesetzt.

Die pharmazeutischen, kosmetischen und/oder lebensmitteltechnologischen Wirkstoffe werden, bezogen auf die Phase B, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 10 Gew.-% eingesetzt.

Nachfolgend werden beispielhaft pharmazeutische Wirkstoffe aufgeführt, die beispielsweise in freier Form, als Salz, Ester oder Ether eingesetzt werden können:

Analgetika/Antirheumatika, wie Morphin, Copdein, Piritamid, Fentanyl und Fentanylderivate, Leyomethadon, Tramadol, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam, Penicillamin; Antiallergika, wie Pheniramin, Dimetinden, Terfenadin, Asternizol, Loratidin, Doxylamin, Meclozin, Bamipin, Clemastin; Antibiotika / Chemotherapeutika, wie Polypetidantibiotika wie Colistin, Polymyxin B, Teicoplanin, Vancomycin; Malariamittel wie Chinin, Halofantrin, Mefloquin, Chloroquin, Virustatika

wie Ganciclovir, Foscarnet, Zidovudin, Aciclovir und andere wie Dapson, Fosfomycin, Fusafungin, Trimetoprim; Antiepileptika, wie Phenytoin, Mesuximid, Ethosuximid, Primidon, Phenobarbital, Valproinsäure, Carbamazepin, Clonazepam; Antimykotika, wie intern: Nystatin, Natarrycin, Amphotericin B, Flucytoan, Miconazol, Fluconazol, Itraconazol; extern außerdem: Clotrimazol, Econazol, Tioconazol, Fenticonazol, Bifonazol, Oxiconazol, Ketoconazol, isoconazol, Tlnattat; Corticoide (Interna), wie Aldosteron Fludrocortison, Betametason, Dexametason, Triamcinolon, Fluocortolon, Hydroxycortison, Prednisolon, Prednyliden, Cloprednol, Methylprednisolon; Dermatika, wie Antibiotika: Tetracyclin, Erythromycin, Neomycin, Gentamycin, Clindamycin, Framycetin, Tyrothricin, Chlortetracyclin Mipirocin, Fusidnsäure; Virustatika wie oben, außerdem: Podohyllotoxin, Vidarabin, Trömantadin; Corticoide wie oben, außerdem: Amcinonid, Flupredniden, Alclometason, Clobetasol, Diflorason, Halcinonid, Fluocinolon, Clorcortolon, Flumetason, Difluocortolon, Fludroxycortid, Halometason, Desoximtason, Fluocinolid, Fluocortinbutyl, Flupredniden, Prednicarbat, Desonid; Diagnostika, wie radioaktive Isotope wie Te99m, In111 oder I131, kovalent gebunden an Lipide oder Lipide oder andere Moleküle oder in Komplexen, hochsubstituierte iodhaltige Verbindungen wie zum Beispiel Lipide; Hämostyptika, wie Blutungsgerinnungsfaktoren VIII, IX; Hypnotika, Sedativa, wie Cyclobarbitol, Pentobarbital, Phenobarbital, Methaqualon, Benzodiazepine (Flurazepam, Midazolam, Netrazepam, Lormetazepam, Flunitrazepam, Trazolam, Brotizolam, Temazepam, Loprazolam); Hypophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, wie Corticotrophin, Tetracosactid, Choriongonadotropin, Urofollitropin, Urogonadotropin, Somatropin, Metergolin, Bromocriptin, Terlipressin, Desmopressin, Oxrtocin, Argipressin, Ornipressin, Leuprorelin, Triptorelin, Gonadorelin, Buserelin, Nafarelin, Goselerin, Somatostatin; Immuntherapeutika und Zytokine, wie Dimepranol-4-acetatamidobenzoat, Thymopentin,  $\alpha$ -Interferon,  $\beta$ -Interferon, Filgrastim, Interleukine, Azathioprin, Ciclosporin; Lokalanaesthetika, wie intern: Butanilicain, Mepivacain, Bupivacain, Etidocain, Lidocain, Articain, Prilocain; extern außerdem: Propipocain, Oxybuprocain, Etracain, Benzocain; Migränemittel, wie Proxibarbal, Lisurid, Methysergid, Dihydroergotamin, Clonidin, Ergotamin, Pizotifen; Narkosemittel, wie Methohexital, Propofol, Etomidat, Ketamin, Alfentanil, Thiopental, Droperidol, Fentanyl; Nebenschilddrüsenhormone, Calciumstoffwechselregulatoren, wie Dihydrotachysterol, Calcitonin, Clodronsäure, Etidronsäure; Ophthalmika, wie Atropin, Cycloclonol, Cyclopentolat, Homatropin, Tronicamid, Scopolamin, Pholedrin, Edoxudin, Idouridin, Tromantadin, Aciclovir, Acetazolamid, Diclofenamid, Carteolol, Timolol, Metipranolol, Betaxolol, Pindolol, Befunolol, Bupranolol, Levobunolol, Carbachol, Pilocarpin, Clonidin, Neostigmin; Psychopharmaka, wie Benzodiazepne (Lorazepam, Diazepam), Clomethiazol;



- Schilddrüsentherapeutika, wie 1-Thyroxin, Carbimazol, Thiamazol, Propylthiouracil; Sera, Immunglobuline, Impfstoffe, wie Immunglobuline allgemein und spezifisch wie Hepatitis-Typen, Röteln, Cytomegalie, Tollwut; FSME, VaricellaZoster, Tetanus, Rhesusfaktoren, Immunsera wie Botulismus-Antitoxin, Diphtherie, Gasbrand, Schlangengift, Skorpiongift,
- 5 Impfstoffe wie Influenza, Tuberkulose Cholera, Diphtherie, Hepatitis-Typen, FSME, Röteln, *Hämophilus influenzae*, Masern, *Neisseria*, Mumps, Poliomyelitis, Tetanus, Tollwut, Typhus; Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, wie Anabolika, Androgene, Antiandrogene, Gestagene, Estrogene, Antiestrogene (Tamoxifen etc.); Zystostatika und Metastasenhemmer, wie Alkylantien wie Nimustin, Melphalan, Carmustin, Lomustin,
- 10 Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chlorambucil, Busulfan, Treosulfan, Prednimmun, Thiotepe, Antimetabolite wie Cytarabin, Fluorouracil, Methotrexat, Mercaptopurin, Tioguanin, Alkaloide wie Vinblastin, Vincristin, Vindesin; Antibiotika wie Aclarubicin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin, Plicamycin,
- 15 Komplexe von Nebengruppenelementen (zum Beispiel Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Pt) wie Carboplatin, Cisplatin und Metallocenverbindungen wie Titanocendichlorid Amsacrin, Dacarbazin, Estramustin, Etoposid, Hydroxycarbamid, Mitoxynthron, Procarbazin, Temiposid
- Alkylamidophospholipide (beschrieben in J. M. Zeidler, F. Emling, W. Zimmermann und
- 20 H. J. Roth, Archiv der Pharmazie, 324 (1991), 687) Etherlipide wie Hexadecylphosphocholin, Ilmofosin und Analoga, beschrieben in R. Zeisig, D. Arndt und H. Brachwitz, Pharmazie 45 (1990), 809 bis 818.
- Geeignete Wirkstoffe sind beispielsweise auch Dichlorphenac, Ibuprofen,
- 25 Acetylsalicylsäure, Salicylsäure, Erythromycin, Ketoprofen, Cortison, Glucocorticoide.
- Weiterhin geeignet sind kosmetische Wirkstoffe, die insbesondere oxidations- oder hydrolyseempfindlich sind wie beispielsweise Polyphenole. Hier seien genannt Catechine (wie Epicatechin, Epicatechin-3-gallat, Epigallocatechin, Epigallocatechin-3-gallat),
- 30 Flavonoide (wie Luteolin, Apigenin, Rutin, Quercitin, Fisetin, Kaempferol, Rhametin), Isoflavone (wie Genistein, Daidzein, Glycitein, Prunetin), Cumarine (wie Daphnetin, Umbelliferon), Emodin, Resveratrol, Oregonin.
- Geeignet sind Vitamine wie Retinol, Tocopherol, Ascorbinsäure, Riboflavin, Pyridoxin.
- 35 Geeignet sind ferner Gesamtextrakte aus Pflanzen, die u.a. obige Moleküle oder Molekülklassen enthalten.

- Bei den Wirkstoffen handelt es sich gemäß einer Ausführungsform der Erfindung um Lichtschutzfilter. Diese können als organische Lichtschutzfilter bei Raumtemperatur (25°C) in flüssiger oder fester Form vorliegen. Geeignete Lichtschutzfilter (UV-Filter) sind beispielsweise Verbindungen auf Basis von Benzophenon, Diphenylcyanacrylat oder p-Aminobenzoesäure. Konkrete Beispiele sind (INCI- oder CTFA-Bezeichnungen)
- 5 Benzophenone-3, Benzophenone-4, Benzophenone-2, Benzophenone-6, Benzophenone-9, Benzophenone-1, Benzophenone-11, Etocrylene, Octocrylene, PEG-25 PABA, Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid, Ethylhexyl Methoxycinnamate, Ethylhexyl Dimethyl PABA, 4-Methylbenzylidene Camphor, Butyl Methoxydibenzoylmethane, Ethylhexyl
- 10 Salicylate, Homosalate sowie Methylene-Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol (2,2'-Methylen-bis-{6-(2H-benzoetiazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenol}, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und 2,4,6-Trianiino-p-(carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin.
- 15 Weitere organische Lichtschutzfilter sind Octyltriazone, Avobenzon, Octylmethoxycinnamate, Octylsalicylate, Benzotriazole und Triazine.

- Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden als Wirkstoffe Antischuppen-Wirkstoffe eingesetzt, wie sie üblicherweise in kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen vorliegen. Ein Beispiel hierfür ist Piroctone Olamine (1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-dimethylpentyl)-2(1H)-pyridone; vorzugsweise in Kombination mit 2-Aminoethanol (1:1)). Weitere geeignete Mittel zur Behandlung von Hautschuppen sind dem Fachmann bekannt.
- 20

- 25 Weitere mögliche Inhaltstoffe der Emulsionen sind hydrophil beschichtete Mikropigmente, Elektrolyte, Glycerin, Polyethylenglykol, Propylenglykol, Bariumsulfat, Alkohole, Wachse, Metallseifen, Magnesiumstearat, Vaseline oder andere Inhaltsstoffe. Beispielsweise können weiterhin Parfums, Parfumöle oder Parfumaromen zugesetzt werden. Geeignete kosmetische Wirkstoffe beispielsweise Polyphenole und davon
- 30 abgeleitete Verbindungen. Geeignete Vitamine sind Retinol, Tocopherol, Ascorbinsäure, Riboflavin und Pyridoxin.

Als Wirkstoffe kommen zudem beispielsweise alle oxidationssensiblen Wirkstoffe wie Tocopherol in Betracht.

- 35 Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden organische Farbstoffe als Wirkstoffe bzw. an Stelle von Wirkstoffen eingesetzt.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren können alle bekannten und geeigneten Wasser-in-Öl-Emulsionen oder Öl-in-Wasser-Emulsionen hergestellt werden. Dazu können die nach den beschriebenen Emulgatoren und weiteren Inhaltsstoffe eingesetzt werden. Ferner ist die Herstellung von Polyol-in-Öl-Emulsionen möglich. Hierbei können beliebige geeignete Polyole eingesetzt werden.

In den Emulsionen können die Anteile der zwei Hauptphasen in weiten Bereichen variiert werden. Beispielsweise liegen 5 bis 95 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 90 Gew.-%, insbesondere 20 bis 80 Gew.-% der jeweiligen Phasen vor, wobei die Gesamtmenge 100 Gew.-% ergibt.

Die beschriebene P/O-Emulsion kann auch in Wasser oder eine Wasser-in-Öl-Emulsion emulgiert werden. Dabei resultiert eine Polyol-in-Öl-in-Wasser-Emulsion (P/O/W-Emulsion), die mindestens eine beschriebene Emulsion und zusätzlich mindestens eine wässrige Phase enthält. Derartige multiple Emulsionen können im Aufbau den in DE-A-43 41 113 beschriebenen Emulsionen entsprechen.

Beim Einbringen der erfindungsgemäßen P/O-Emulsion in Wasser oder wässrige Systeme kann das Gewichtsverhältnis der einzelnen Phasen in weiten Bereichen variiert werden. Vorzugsweise beträgt in der letztendlich erhaltenen P/O/W-Emulsion der Gewichtsanteil der P/O-Emulsion 0,01 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 70 Gew.-%, insbesondere 1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die gesamte P/O/W-Emulsion.

Beim Einbringen der erfindungsgemäßen P/O-Emulsion in eine O/W-Emulsion beträgt der Anteil der P/O-Emulsion vorzugsweise 0,01 bis 60 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 40 Gew.-%, insbesondere 1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die letztendlich erhaltene P/O/W-Emulsion. In der O/W-Emulsion, die hierzu verwendet wird, beträgt der Ölanteil vorzugsweise 1 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die eingesetzte O/W-Emulsion. Anstelle einer P/O-Emulsion kann auch eine W/O-Emulsion eingebracht werden, was zu einer W/O/W-Emulsion führt. Die einzelnen Phasen der Emulsionen können noch übliche für die einzelnen Phasen bekannte Inhaltsstoffe aufweisen. Beispielsweise können die einzelnen Phasen weitere in diesen Phasen lösliche pharmazeutische oder kosmetische Wirkstoffe enthalten. Die wässrige Phase kann beispielsweise organische lösliche Lichtschutzfilter, hydrophil gecoatetes Micropigment, Elektrolyte, Alkohole usw. enthalten. Einzelne oder alle der Phasen können zudem Feststoffe enthalten, die vorzugsweise ausgewählt sind aus Pigmenten oder Micropigmenten, Mikrosphären, Silikagel und ähnlichen Stoffen. Die Ölphase kann

beispielsweise organisch modifizierte Tonmineralien, hydrophob gecoatete (Micro)Pigmente, organische öllösliche Lichtschutzfilter, öllösliche kosmetische Wirkstoffe, Wachse, Metallseifen wie Magnesiumstearat, Vaseline oder Gemische davon enthalten. Als (Micro)Pigmente können Titandioxid, Zinkoxid und Bariumsulfat sowie  
5 Wollastonit, Kaolin, Talk,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Bismutoxidchlorid, micronisiertes Polyethylen, Glimmer, Ultramarin, Eosinfarben, Azofarbstoffe, genannt werden. Insbesondere Titandioxid oder Zinkoxid sind in der Kosmetik als Lichtschutzfilter gebräuchlich und lassen sich mittels der erfindungsgemäßen Emulsionen besonders glatt und gleichmäßig auf die Haut auftragen. Mikrosphären oder Silicagel können als Träger für Wirkstoffe  
10 eingesetzt werden, und Wachse können beispielsweise als Grundlage für Polituren verwendet werden.

Die Wasserphase kann darüber hinaus Glycerin, Polyethylenglykol, Propylenglykol, Ethylenglykol und ähnliche Verbindungen sowie Derivate davon enthalten.

15 Die Verwendung von üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in den Emulsionen ist dem Fachmann bekannt.

Als wässrige Phase können Wasser, wässrige Lösungen oder Mischungen von Wasser mit wassermischbaren Flüssigkeiten wie Glycerin oder Polyethylenglykol eingesetzt werden.  
20 Ferner können in der wässrigen Phase Elektrolyte wie Natriumchlorid enthalten sein. Falls gewünscht, können ferner viskositätserhöhende Stoffe oder Ladungsträger eingesetzt werden, wie sie in der EP-B-0605 497 beschrieben sind.

25 Die Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele näher erläutert.

### Beispiele

Alle Versuche wurden in einer zweistufigen Vorrichtung durchgeführt, wobei Phase A und Phase B getrennt in das erste Mischgefäß geführt wurden, der Austrag und Phase C sodann  
30 getrennt in das zweite Mischgefäß geführt wurden. Die angegebenen Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht. Es wurden Teilchengrößen und innere Oberflächen mit einem Particle Size Analyzer (PSA) bestimmt.

35 Beispielrezepturen für kontinuierliche Emulsionsherstellung

**Beispiel 1****Emulgierung eines Triglycerides****Phase A:**

Protelan LS 9011	Sodium Lauroyl Sarcosinate	0,54 %	0,54 %
Brij 35 P Nena	Laureth-23	1,40 %	1,40 %
Pricerine 9091	Glycerin	6,32 %	1,40 %
demin. Wasser		2,25 %	2,10 %

**Phase B:**

Miglyol 812 N	Caprylic/capric triglyceride	60,0 %	60,0 %
---------------	------------------------------	--------	--------

**Phase C:**

demin. Wasser	29,5 %	34,3 %
	<b>100,0 %</b>	<b>99,7%</b>

Drehzahl Stufe 1 [min-1]	4000	4000
Drehzahl Stufe 2 [min-1]	3200	3200
Verweilzeit Stufe 1 [s]	10	10
Verweilzeit Stufe 2 [s]	5	5

**PSA**

Median [ $\mu\text{m}$ ]	0,39	0,44
< 1 $\mu\text{m}$ [%]	100,0	98,3
$\text{cm}^2/\text{cm}^3$	16,5	15,3

**Beispiel 2****Emulgierung eines Alkydharzes**

Probe

**Phase A:**

Protelan LS 9011	Sodium Lauroyl Sarcosinate	0,40 %
Brij 35 P Nena	Laureth-23	1,05 %
Hexylenglykol	Hexylene Glycol	1,50 %
demin. Wasser		4,50 %

**Phase B:**

Woleekyd L3	Alkydharz	58,0 %
-------------	-----------	--------

**Phase C:**

demin. Wasser	34,5 %
	100,0 %

Drehzahl Stufe 1 [min <sup>-1</sup> ]	3000
Drehzahl Stufe 2 [min <sup>-1</sup> ]	2400
Verweilzeit Stufe 1 [s]	25
Verweilzeit Stufe 2 [s]	16

**PSA**

Median [ $\mu\text{m}$ ]	0,39
< 1 $\mu\text{m}$ [%]	100,0
cm <sup>2</sup> /cm <sup>3</sup>	17,2

**Beispiel 3****Emulgierung eines Acrylatharzes**

(80 % in EEP)

**Probe****Phase A:**

Protelan LS 9011	Sodium Lauroyl Sarcosinate	0,38 %
Brij 35 P Nena	Laureth-23	0,41 %
Brij 700	Steareth-100	0,41 %
demin. Wasser		6,00 %

**Phase B:**

WorleeCryl-Produkt	Acrylatharz	63,0 %
--------------------	-------------	--------

**Phase C:**

demin. Wasser	29,8 %
	100,0 %

Drehzahl Stufe 1 [min-1]	3000
Drehzahl Stufe 2 [min-1]	2400
Verweilzeit Stufe 1 [s]	25
Verweilzeit Stufe 2 [s]	16

**PSA**

Median [ $\mu\text{m}$ ]	0,67
< 1 $\mu\text{m}$ [%]	82,0
$\text{m}^2/\text{cm}^3$	11,0

**Beispiel 4****Herstellung einer W/O Emulsion**

Rezeptur-Nr.:

**Handelsname****Gew.-%****Phase A**

Arlacel 1690

Sorbitan oleate,  
polyglyceryl ricinoleate

7,00

Isopar L

C10-13 isoparaffin

3,50

**Phase B**

demin. Wasser

40,00

NaCl

Sodium chloride

1,00

**Phase C**

Isopar L

C10-13 isoparaffin

48,50

**Summe:****100,00**Drehzahl Stufe 1 [min<sup>-1</sup>]

3750

Drehzahl Stufe 2 [min<sup>-1</sup>]

3000

Verweilzeit Stufe 1 [s]

25

Verweilzeit Stufe 2 [s]

13

**PSA (Volume)**Median [ $\mu\text{m}$ ]

0,39

< 1  $\mu\text{m}$  [%]

100

 $\text{m}^2/\text{cm}^3$ 

17,3



**Beispiel 5****Herstellung einer P/O Emulsion**

Rezeptur-Nr		Leer-PO
Produktionstag:		
<b>Handelsname</b>		<b>[Gew.-%]</b>
<b>Phase A</b>		
Dow Coming DC DC 5225	Cyclomethicone, PEG/PPG-18/18 dimethicone	13,80
Abil EM 97	Cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone	5,20
Wacker Belsil CM 040	Cyclomethicone	
<b>Phase B</b>		
Propylene glycol (0,5 % NaCl)	Propylene Glycol	71,00
<b>Phase C</b>		
Wacker Belsil CM 040	Cyclomethicone	10,00
<b>Summe</b>		<b>100,00</b>
Drehzahl Stufe 1 [min-1]		3000
Drehzahl Stufe 2 [min-1]		2400
Verweilzeit Stufe 1 [s]		20
Verweilzeit Stufe 2 [s]		18
<b>PSA (Volume)</b>		
Median [ $\mu\text{m}$ ]		0,71
< 1 $\mu\text{m}$ [%]		83
$\text{m}^2/\text{cm}^3$		9,97

**Beispiel 6****Herstellung einer Basis-OW**

Rezeptur-Nr.:

<b>Handelsname</b>		<b>[Gew.-%]</b>
<b>Phase A</b>		
Biobase RS	Glycerin stearate, cetyl alcohol, sodium stearoyl lactylate, tocopherol	2,50
Vara AB	Petrolatum	5,00
Cosmacol EBI	C12 - 15 Alkyl benzoate	5,00
Cetiol J 600	Oleyl-erucate	3,70
Abil 350	Dimethicone	1,30
Vitamin E Acetat	Tocopheryl acetate	1,00
<b>Phase B</b>		
demin. Wasser		3,70
Brij 700	Stearath-100	0,50
Keltrol	Xanthan-Gum	0,30
<b>Phase C</b>		
demin. Wasser		77,0
<b>Summe</b>		<b>100,00</b>
Drehzahl Stufe 1 [min-1]		4000
Drehzahl Stufe 2 [min-1]		3200
Verweilzeit Stufe 1 [s]		20
Verweilzeit Stufe 2 [s]		5

**Beispiel 7****Herstellung einer SLN Emulsion****Phase A:**

Protelan LS 9011	Sodium Lauroyl Sarcosinate	0,75 %
Brij 35 P Nena	Laureth-23	1,30 %
Pricerine 9091	Glycerin	2,25 %
demin. Wasser		2,25 %

**Phase B:**

Cutina CP	Cetyl palmitate	44,8 %
a-Tocopherol	Tocopherol	11,2 %

**Phase C:**

demin. Wasser	37,5 %
	100,0 %

Drehzahl Stufe 1 [min-1]	4000
--------------------------	------

Drehzahl Stufe 2 [min-1]	3200
--------------------------	------

Verweilzeit Stufe 1 [s]	12
-------------------------	----

Verweilzeit Stufe 2 [s]	8
-------------------------	---

**PSA (Area)**

Median [ $\mu\text{m}$ ]	0,36
< 1 $\mu\text{m}$ [%]	100,0
$\text{cm}^2/\text{cm}^3$	16,8

**Patentansprüche**

1. Vorrichtung zur kontinuierlichen Herstellung von Emulsionen oder Dispersionen unter Luftausschluss, umfassend ein allseits geschlossenes Mischgefäß, das Zu- und Abführrohre zum Ein- und Austrag von fließfähigen Stoffen oder Stoffgemischen sowie ein Rührwerkzeug aufweist, das einen Röhreintrag in die Emulsion oder Dispersion ohne Erzeugung von Kavitationskräften und ohne Hochdruckhomogenisierung erlaubt.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Mischgefäß eine im wesentlichen zylindrische Form aufweist, die Achse des Rührwerkzeugs in der Zylinderachse liegt und die Zu- und Abführrohre im wesentlichen senkrecht zur Zylinderachse im oberen und unteren Umfangsbereich des Zylinders voneinander beabstandet angeordnet sind.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass im Abführrohr mindestens ein Sensor zur kontinuierlichen Messung der Temperatur, Leitfähigkeit und/oder optischen Eigenschaften der Emulsion oder Dispersion angeordnet ist.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens zwei in Reihe hintereinander geschaltete Mischgefäße aufweist, wobei der Austrag aus dem ersten Mischgefäß ins zweite Mischgefäß eingetragen wird und ein weiteres Zuführrohr in das zweite Mischgefäß vorgesehen ist.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischgefäße unabhängig voneinander temperiert werden können.
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Zufuhr der fließfähigen Stoffe und der Röhreintrag und gegebenenfalls die Temperierung der Mischgefäße rechnergesteuert sind.
7. Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von Emulsionen und Dispersionen unter Luftausschluss, bei dem mindestens zwei fließfähige Ströme mindestens zweier Phasen der Emulsionen oder Dispersionen getrennt kontinuierlich in ein allseitig geschlossenes Mischgefäß dosiert werden, in dem sie unter Röhreintrag in eine Emulsion oder Dispersion überführt werden, und die Emulsion/Dispersion

8. kontinuierlich aus dem Mischgefäß ausgetragen wird, wobei der Rühreintrag ohne Erzeugung von Kavitationskräften und ohne Hochdruckhomogenisierung erfolgt.
9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis der  
5 mindestens zwei fließfähigen Ströme zueinander so eingestellt wird, dass im Mischgefäß ein viskoelastischer Bereich der Mischung eingestellt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass die aus dem ersten  
10 Mischgefäß ausgetragene Emulsion oder Dispersion und ein weiterer fließfähiger Strom in ein zweites allseitig geschlossenes Mischgefäß dosiert werden, aus dem die gewünschte Emulsion oder Dispersion ausgetragen wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass es in  
15 einer Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 durchgeführt wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass es zur  
Herstellung von Nanoemulsionen, Nanodispersionen oder SLN-Dispersionen eingesetzt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/02996

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 B01F3/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 B01F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 250 576 A (SHIVELEY THOMAS M ET AL) 5 October 1993 (1993-10-05) column 2, line 64 -column 14, line 61; figure 2	1,2,4,7, 9-11
Y	---	3
Y	US 4 539 139 A (FUJIWARA KAZUHIKO ET AL) 3 September 1985 (1985-09-03) column 3, line 4 -column 3, line 30; figure 3	3
A	US 3 579 461 A (GLAUB WAYNE R) 18 May 1971 (1971-05-18) the whole document	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2003

Date of mailing of the international search report

30/06/2003

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/02996

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5250576	A	05-10-1993	US 5149720 A 22-09-1992
			US 5198472 A 30-03-1993
			AT 154617 T 15-07-1997
			AU 671806 B2 12-09-1996
			AU 2471492 A 16-03-1993
			BR 9206374 A 30-05-1995
			CA 2114523 A1 04-03-1993
			CN 1070916 A ,B 14-04-1993
			CZ 281902 B6 12-03-1997
			CZ 9400280 A3 15-12-1994
			DE 69220493 D1 24-07-1997
			DE 69220493 T2 23-10-1997
			DK 598834 T3 07-07-1997
			EG 20176 A 31-08-1997
			EP 0598834 A1 01-06-1994
			ES 2103034 T3 16-08-1997
			FI 940651 A 11-02-1994
			GR 3024622 T3 31-12-1997
			HK 1006574 A1 05-03-1999
			HU 68613 A2 28-07-1995
			JP 6510076 T 10-11-1994
			JP 3236294 B2 10-12-2001
			KR 231616 B1 15-11-1999
			MX 9204672 A1 01-03-1993
			NO 940452 A 12-04-1994
			NZ 243905 A 26-09-1995
			PL 170238 B1 29-11-1996
			PT 100770 A ,B 29-10-1993
			SK 15594 A3 05-10-1994
			TR 26081 A 15-12-1994
			WO 9304093 A1 04-03-1993
			US 5652194 A 29-07-1997
			US 5387207 A 07-02-1995
US 4539139	A	03-09-1985	JP 1669196 C 29-05-1992
			JP 3036569 B 31-05-1991
			JP 59203632 A 17-11-1984
			DE 3481279 D1 15-03-1990
			EP 0124878 A2 14-11-1984
US 3579461	A	18-05-1971	NONE

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 03/02996

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 B01F3/08

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 B01F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 250 576 A (SHIVELEY THOMAS M ET AL) 5. Oktober 1993 (1993-10-05) Spalte 2, Zeile 64 -Spalte 14, Zeile 61; Abbildung 2	1,2,4,7, 9-11
Y	---	3
Y	US 4 539 139 A (FUJIWARA KAZUHIKO ET AL) 3. September 1985 (1985-09-03) Spalte 3, Zeile 4 -Spalte 3, Zeile 30; Abbildung 3	3
A	---	1-12
	US 3 579 461 A (GLAUB WAYNE R) 18. Mai 1971 (1971-05-18) das ganze Dokument -----	

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Juni 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/06/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Müller, G



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 03/02996

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5250576	A	05-10-1993	US 5149720 A 22-09-1992
			US 5198472 A 30-03-1993
			AT 154617 T 15-07-1997
			AU 671806 B2 12-09-1996
			AU 2471492 A 16-03-1993
			BR 9206374 A 30-05-1995
			CA 2114523 A1 04-03-1993
			CN 1070916 A ,B 14-04-1993
			CZ 281902 B6 12-03-1997
			CZ 9400280 A3 15-12-1994
			DE 69220493 D1 24-07-1997
			DE 69220493 T2 23-10-1997
			DK 598834 T3 07-07-1997
			EG 20176 A 31-08-1997
			EP 0598834 A1 01-06-1994
			ES 2103034 T3 16-08-1997
			FI 940651 A 11-02-1994
			GR 3024622 T3 31-12-1997
			HK 1006574 A1 05-03-1999
			HU 68613 A2 28-07-1995
			JP 6510076 T 10-11-1994
			JP 3236294 B2 10-12-2001
			KR 231616 B1 15-11-1999
			MX 9204672 A1 01-03-1993
			NO 940452 A 12-04-1994
			NZ 243905 A 26-09-1995
			PL 170238 B1 29-11-1996
			PT 100770 A ,B 29-10-1993
			SK 15594 A3 05-10-1994
			TR 26081 A 15-12-1994
			WO 9304093 A1 04-03-1993
			US 5652194 A 29-07-1997
			US 5387207 A 07-02-1995
US 4539139	A	03-09-1985	JP 1669196 C 29-05-1992
			JP 3036569 B 31-05-1991
			JP 59203632 A 17-11-1984
			DE 3481279 D1 15-03-1990
			EP 0124878 A2 14-11-1984
US 3579461	A	18-05-1971	KEINE